

## INTRANUCLEAR RECEPTOR AGONIST AND AGENT FOR ENHANCING ITS EFFECT

**Patent number:** JP2000256194  
**Publication date:** 2000-09-19  
**Inventor:** SUZUKI TSUNESHI; ANDO TOMOYUKI; TSUCHIYA KATSUTOSHI; NAKANISHI OSAMU; SAITO AKIKO  
**Applicant:** MITSUI CHEMICALS INC  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/4406; A61K31/07; A61K31/167; A61K31/4355; A61K31/44; A61K31/4402; A61K31/47; A61P35/00; A61P43/00  
- **european:**  
**Application number:** JP19990236850 19990824  
**Priority number(s):**

### Abstract of JP2000256194

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject medicine useful for treating diseases related to intranuclear receptors by adding a specific benzamide derivative.  
**SOLUTION:** This intranuclear receptor agonist or the agent for enhancing the effect thereof contains a benzamide derivative of formula I R1, R2 are each H, a halogen, OH, amino, a 1-4C alkyl or the like; R3 is amino or OH; A is a halogen, OH, amino, nitro, cyano, a 1-4C alkyl or the like; X is a direct bond or a group of the formula: (CH2)<sub>n</sub> [(e) is 1-4] or the like; (n) is 1-4; Q is a group of formula II [R7 is H, a (substituted) 1-4C alkyl or the like] or the like] for example, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl) methoxycarbonyl]aminomethylbenzamide. The compound of formula I is contained in an amount of usually about 1-70 wt.%, preferably about 5-50 wt.%, in the preparation composition. The compound of formula I is usually administered at a daily dose of about 0.0001-100 mg per kg of the body weight of a patient, and is preferably contained in the administration unit form preparation in an amount of about 0.001-1,000 mg.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Patent Abstracts of Japan

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-256194  
(P2000-256194A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターミナル* (参考)
A 6 1 K 31/4406		A 6 1 K 31/4406	4 C 0 3 1
31/07		31/07	4 C 0 5 5
31/167		31/167	4 C 0 8 6
31/4355		31/4355	4 C 2 0 6
31/44		31/44	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-236850	(71) 出願人	000005887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22) 出願日	平成11年8月24日 (1999.8.24)	(72) 発明者	鈴木 常司 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
(31) 優先権主張番号	特願平11-795	(72) 発明者	安藤 知行 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
(32) 優先日	平成11年1月6日 (1999.1.6)	(72) 発明者	土屋 克敏 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

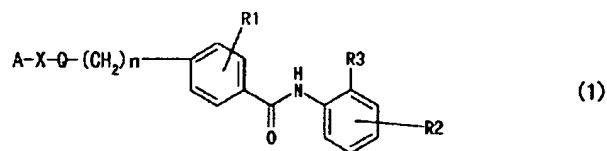
(54) 【発明の名称】 核内レセプタ作動薬およびその効果増強剤

(57) 【要約】

と。

【課題】 核内レセプタに作用する薬剤、あるいは核内受容体に作用する薬剤の効果を増強する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式 (1)



で示されるベンズアミド誘導体を、核内レセプタに作用する薬剤として、あるいは核内レセプタに作用する薬剤の効果増強剤として利用すること。

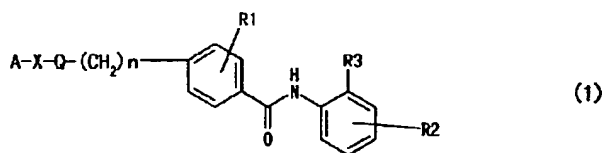
【効果】 核内レセプタに作用する薬剤として、あるいは核内レセプタに作用する薬剤の効果を著しく増強させる

薬剤として高い効果を示し、ホルモンやビタミンなどに関係する疾病、細胞の増殖に関わる疾患や生体の恒常性に関わる疾患の治療および／または改善剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【化1】

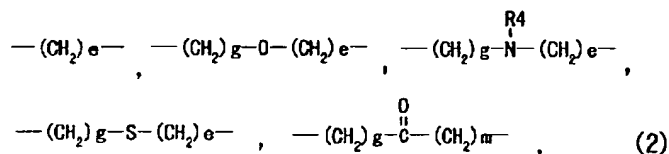
【請求項1】式(1)【化1】



【式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、R<sup>3</sup>は、アミノ基または水酸基を表し、Aは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル

基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた1～4個の基で置換されていてもよいピリジン環または縮合ピリジン環を表し、Xは直接結合または式(2)【化2】

【化2】



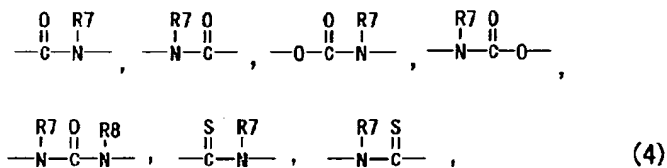
【式中、eは1～4の整数を表し、gおよびmはそれぞれ独立して0～4の整数を表し、R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または式(3)【化3】

【化3】



(式中、R<sup>6</sup>は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、フェニル基またはピリジン環を表す。)で表されるアシル基を表し、R<sup>5</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す。)で示される構造のいずれかを表し、nは1～4の整数を表し、Qは式(4)【化4】

【化4】

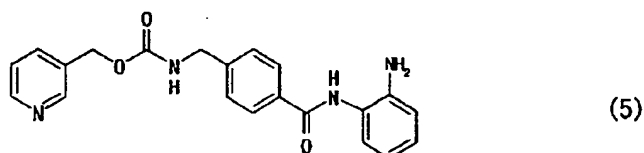


【式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す。)で示される構造のいずれかを表す。】で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容され

る塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤。

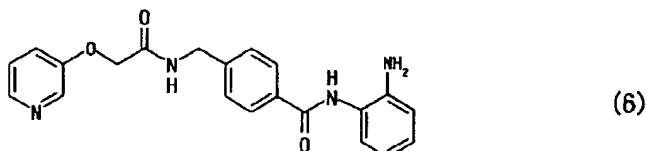
【請求項2】式(5)【化5】

【化5】



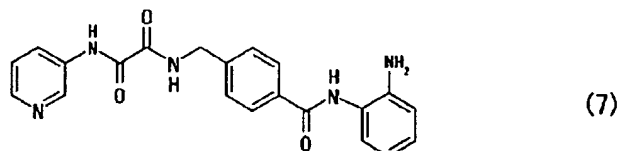
で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤。

【請求項3】式(6)【化6】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤。

【請求項4】式(7)【化7】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤。

【請求項5】効果が増強される核内レセプタ作動薬がレチノイン酸レセプタ作動薬であることを特徴とする、請求項1から4に記載の効果増強剤。

【請求項6】効果が増強されるレチノイン酸レセプタ作動薬がレチノイン酸であることを特徴とする、請求項5に記載の効果増強剤。

【請求項7】請求項1から4のいずれかに記載の少なくとも1つを有効成分として含有する、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤を用いた医薬品。

【請求項8】請求項1から4のいずれかに記載の少なくとも1つを有効成分として含有する、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤を用いた制癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、核内レセプタ（核内受容体）に作用する薬剤（核内レセプタ作動薬）あるいはその核内レセプタ作動薬に対する効果を増強する医薬組成物に関する。詳しくは、本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体の、核内レセプタ作動薬として、あるいは既存の核内レセプタ作動薬の効果を増強する薬剤としての利用に関する。さ

らに詳しくは、本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体の、核内レセプタ作動薬として、あるいは核内レセプタ作動薬の効果増強医薬組成物として、様々な疾患の治療、特に癌の治療を行う薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】レチノイン酸（RA）は、ビタミンA（レチノール）の代謝産物であり、様々な薬理作用を有する事が知られている。例えば、抗癌作用も知られており、特に急性前骨髄性白血病（APL）の有効な治療薬として知られている。

【0003】RAの作用するレチノイン酸レセプタは、核内レセプタ型の転写因子であり、細胞の増殖や分化に大きく関わっている。また、レチノイン酸レセプタはオールトランス型レチノイン酸の結合するRARと9-シス型レチノイン酸の結合するレチノイドXレセプタ（RXR）に分類される。RXRは、RARばかりでなく甲状腺ホルモンレセプタ（TR）、ペルオキシソーム増感剤応答性レセプタ（PPAR）、ビタミンDレセプタ（VDR）、オキシステロールレセプタ（LXR）、プレグネロンレセプタ（PXR）やファルネシル酸レセプタ（FXR）ともヘテロ2量体を形成していることが明らかになっている。RXRは、共通なDNA結合共役因子として機能し、他方がリガンド応答サブユニットとしてホルモンやビタミンのシグナルの種類を規定している。よって、これらのレセプタのヘテロ複合体はそれぞ

れのシグナルによって相乗・拮抗していることが考えられる。

【0004】近年、RARやRXRに作用する薬剤（レチノイド）の効果が、トリコスタチンAやトラボキシンのヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つ物質により増強されることが明らかになった（Laszlo Nagyら、Cell, Vol. 89, 373(1997)およびSaverio Minucciら、Pro. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 94(1997)など）。そこで、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つ物質は、RARやRXRばかりでなく、他の様々な核内レセプタに関係する疾患の治療薬として、その相乗効果が期待されている。また、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有する薬剤は、それ自体有効な薬剤であり、核内レセプタ作動薬として、あるいは制癌剤や分化誘導剤としての作用が期待され、研究もされている。

【0005】しかし、活性強度、毒性や薬物動態などの面から実用に耐える薬剤は見つかっておらず、核内レセプタ作動薬として、あるいは核内レセプタ作動薬の効果増強医薬組成物としても研究は進んでいない。そこで、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有する薬剤を核内

レセプタ作動薬として、あるいは核内レセプタ作動薬と同時に用いることで効果を増強できる有効な薬剤の発見が強く求められている。

【0006】

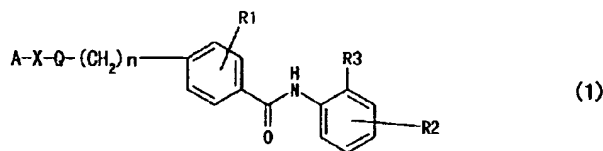
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、核内レセプタ作動薬として、あるいは核内レセプタ作動薬の効果増強医薬組成物として、核内レセプタに関わる疾患の治療のために実用的な薬剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、既に分化誘導作用を有することを報告しているベンズアミド誘導体（特開平10-152462）が、核内レセプタ作動薬として、あるいは核内レセプタ作動薬と同時に用いることで相乗的に効果を高める薬剤として有効であることを確認し、本発明を完成させた。すなわち本発明は、[1]式(1)【化8】

【0008】

【化8】



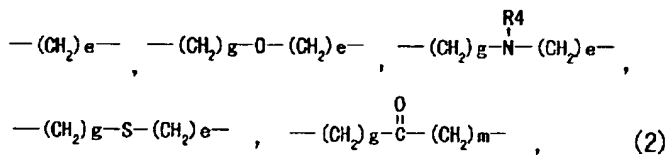
【0009】【式中、R1およびR2はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパールフルオロアルキル基、炭素数1～4のパールフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、R3は、アミノ基または水酸基を表し、Aは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素

数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパールフルオロアルキル基、炭素数1～4のパールフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた1～4個の基で置換されていてもよいピリジン環または縮合ピリジン環を表し、Xは直接結合または式(2)

【化9】

【0010】

【化9】



【0011】【式中、eは1～4の整数を表し、gおよびmはそれぞれ独立して0～4の整数を表し、R4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または式(3)【化10】

【0012】

【化10】



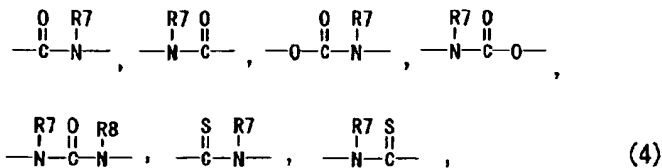
(3)

【0013】(式中、R6は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、フェニル基またはピリジン環を表す。)で表

されるアシル基を表し、R5は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す。)で示される構造のいずれかを表し、nは1～4の整数を表し、Qは式(4)【化11】

【0014】

【化11】



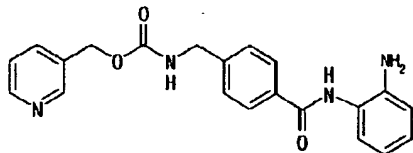
【0015】(式中、R7およびR8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す。)で示される構造のいずれかを表す。)で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動

薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤であり、

[2] 式(5)【化12】

【0016】

【化12】



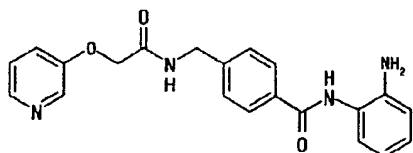
(5)

【0017】で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤であ

り、[3] 式(6)【化13】

【0018】

【化13】



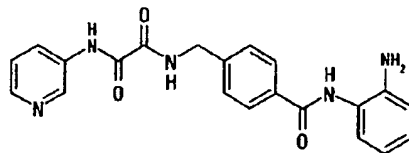
(6)

【0019】で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤であ

り、[4] 式(7)【化14】

【0020】

【化14】



(7)

【0021】で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤であり、[5] 効果が増強される核内レセプタ作動薬がレチノイン酸レセプタ作動薬であることを特徴とする、請求項1から4に記載の効果増強剤であり、[6] 効果が増強されるレチノイン酸レセプタ作動薬がレチノイン酸で

あることを特徴とする、請求項5に記載の効果増強剤であり、[7] 請求項1から4のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤であり、[8] 請求項1から4のいずれかに記載のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する、核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強剤を用いた

制癌剤である。

【0022】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

【0023】本発明でいう炭素数1~4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数2~8を意味する。

【0024】式(1)で示される化合物における、Aの意味する縮合ピリジン環とは、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロピリジン、オキサプロピリジン、イミダプロピリジン、チアプロピリジンなどの2環式縮合ピリジン環などが望ましい。

【0025】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0026】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などが望ましい。

【0027】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などが望ましい。

【0028】Aの意味する炭素数1~4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などが望ましい。

【0029】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N、N-ジメチルアミノ基、N、N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N、N-ジイソプロピルアミノ基などが望ましい。

【0030】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基などが望ましい。

【0031】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などが望ましい。

【0032】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが望ましい。

【0033】R1、R2、R6、R7、R8、Aの意味する炭素数1~4のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などが望ましい。

【0034】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などが望ましい。

【0035】R1、R2、Aの意味する炭素数1~4の

アルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが望ましい。

【0036】R4、R5、R6の意味する置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、ピリジン環からなる群より選ばれた基を1~4個有するものなどが望ましい。

【0037】薬理学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などが望ましい。

【0038】核内レセプタには、オールトランス型レチノイン酸の結合するRARと9-シス型レチノイン酸の結合するレチノイドXレセプタ(RXR)が挙げられる。また、RXRがヘテロ2量体を形成する甲状腺ホルモンレセプタ(TR)、ペルオキシソーム増感剤応答性レセプタ(PPAR)、ビタミンDレセプタ(VDR)、オキシステロールレセプタ(LXR)、プレグネノロンレセプタ(PXR)やファルネシル酸レセプタ(FXR)なども挙げられるが、さらにこれらのレセプタはサブタイプに分けられることが知られている。さらに、核内レセプタとして、ステロイドレセプタやまだリガンドの明らかになっていない核内オーファンレセプタも挙げることができる。

【0039】核内レセプタ作動薬とは、それらの核内レセプタに作用する薬剤を意味する。具体的には、RXR作動薬であるシスレチノイン酸、RAR作動薬であるビタミンAやトランスレチノイン酸、VDR作動薬であるビタミンD、LXR作動薬であるオキシステロール、PXR作動薬であるプレグネノロン、TR作動薬である甲状腺ホルモン、FXR作動薬であるファルネシル酸、PPAR作動薬である脂肪酸のような生体内に存在する物質が挙げられる。さらに、エストラジオール安息香酸のような合成ステロイド、クロミフェンのような非ステロイド合成ホルモン、トログリタゾンのような合成PPAR作動薬、合成レチノイドと呼ばれる一群の化合物、特にRXR選択的作動薬であるLGD1069やLGD100268、などの合成化合物も挙げることができる。

【0040】医薬品とは、様々な癌、皮膚病、感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、血管性疾患、ホルモン性疾患、代謝性疾患、消化管傷害、消化器疾患、神経性疾患、糖尿病などの治療および/または改善薬または遺伝子治療効果を増強する医薬組成物を表す。

【0041】式(1)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ

形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0042】以下、本発明の式(1)で示される代表的

化合物を表-1(【表1】～【表4】)に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0043】

【表1】

表-1：化合物番号と構造

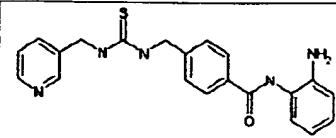
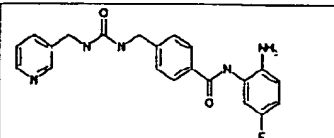
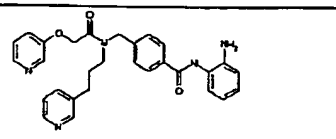
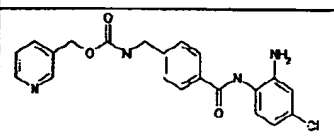
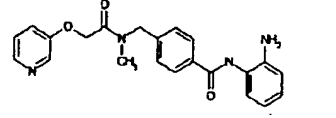
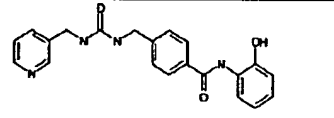
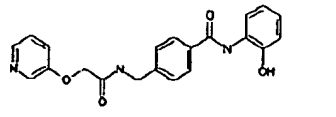
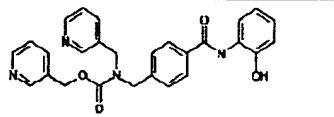
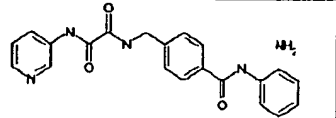
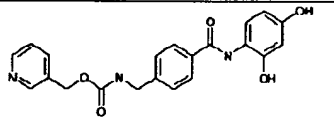
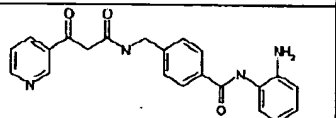
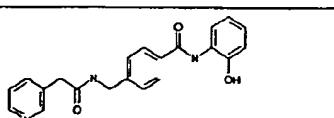
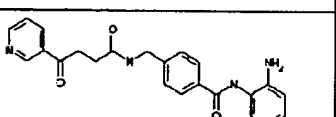
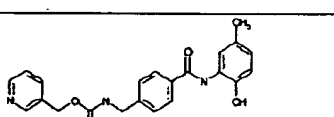
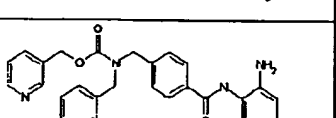
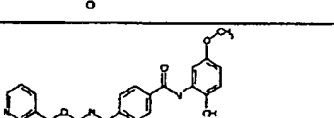
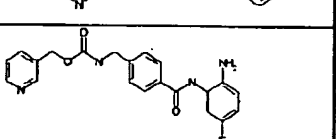
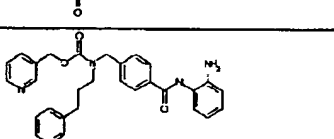
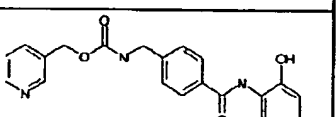
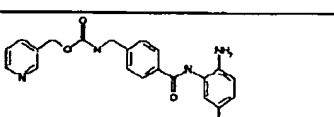
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0044】

【表2】



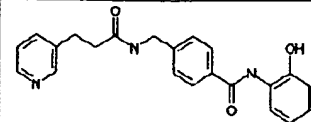
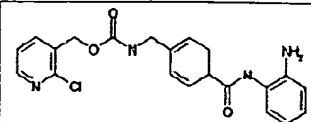
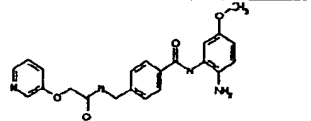
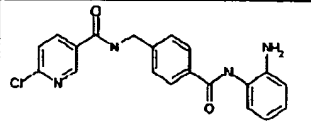
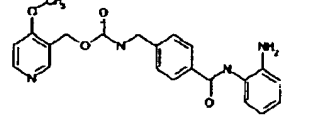
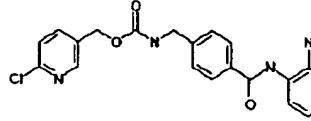
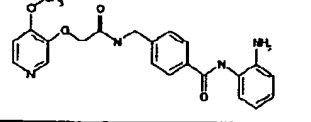
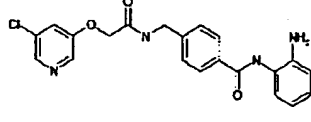
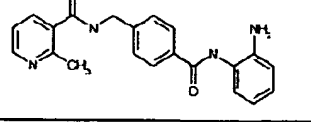
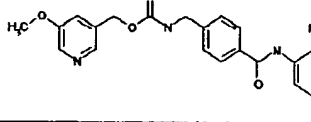
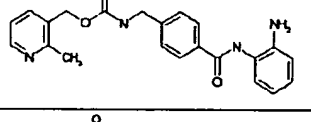
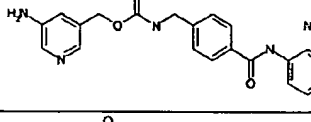
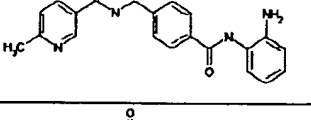
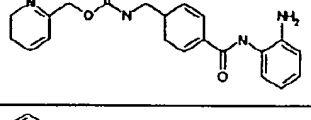
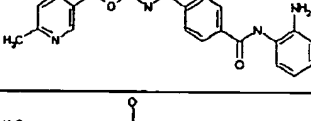
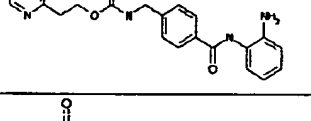
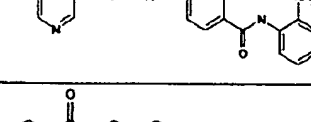
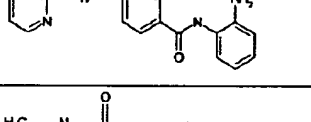
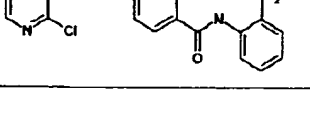
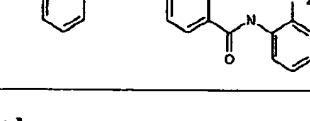
表-1：化合物番号と構造

21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

【0045】

【表3】

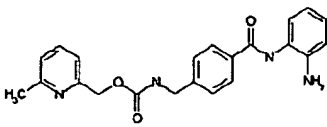
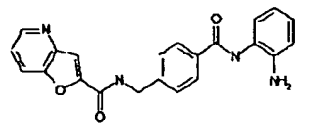
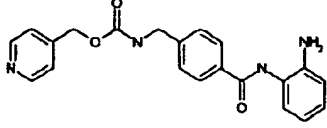
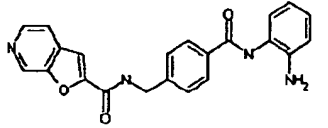
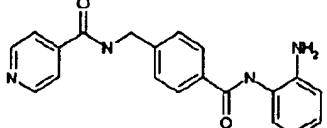
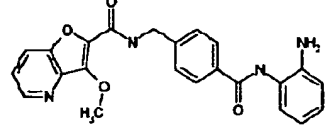
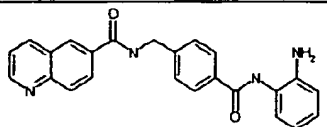
表-1：化合物番号と構造

41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

【0046】

【表4】

表-1: 化合物番号と構造

61		65	
62		66	
63		67	
64			

【0047】本発明の式(1)で示される化合物またはその薬理的に許容される塩の製造は、特開平10-152462に記載の方法によって行うことができる。

【0048】式(1)で示される化合物の塩は、式(1)で示される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬学的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。その酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。これらの塩もまたフリー体の式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

【0049】本発明の核内レセプタ作動薬および核内レセプタ作動薬の効果増強医薬組成物は、核内レセプタに関係する疾患、特に核内レセプタに作用するホルモンやビタミンなどに関係する疾病の治療および/または改善剤として有用である。より具体的には、細胞の増殖に関わる疾患や生体の恒常性に関わる疾患、すなわち悪性腫瘍、自己免疫性疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、血液性疾患、アレルギー性疾患、消化管傷害、ホルモン性疾患、代謝性疾患、糖尿病、悪疫質などの治療および/または改善剤として有用である。

【0050】悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組

織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

【0051】自己免疫性疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。

【0052】皮膚病とは乾せん、アトピー性皮膚炎、寄生性皮膚疾患、脱毛症、化膿性皮膚疾患、皮膚硬化症などが挙げられる。

【0053】感染症とは、様々な細菌、ウイルスあるいは寄生虫などの感染によって引き起こされる疾患を意味する。

【0054】血管性疾患とは、動脈硬化症、などが挙げられる。

【0055】血液性疾患とは、高脂血症、溶血性貧血、再生不良性貧血、鎌状赤血球による貧血などが挙げられる。

【0056】ホルモン性疾患とは、ホルモン量の欠乏または過剰により起こる、生体の恒常性の低下、代謝や細胞分化や生殖活動の混乱、発育不全や過剰機能亢進などが挙げられる。

【0057】代謝性疾患とは、ビタミン量の不足や作用の不足により起こる、生体の恒常性の低下、代謝や細胞分化や生殖活動の混乱、発育不全や過剰機能亢進などが挙げられる。悪疫質とは、手術、外傷、熱傷や慢性疾患の経過中に見られる著しく消耗した状態であり、体重減少や貧血などが挙げられる。

【0058】遺伝子治療の効果増強とは、遺伝子ベクター導入の効率化、導入遺伝子の発現亢進などが挙げられる。

【0059】なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0060】本発明の核内レセプタ作動薬の効果を増強する方法に有効な化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）および坐剤等が挙げられる。

【0061】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0062】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0063】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0064】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖

あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0065】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセリド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0066】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0067】本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0068】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合には、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0069】本発明の具体的な投与方法に関しては、核内レセプタ作動薬の投与前、同時投与あるいは投与後に製剤化された本発明化合物を投与するか、混剤として製剤化して投与することができる。

【0070】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当たり、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。

【0071】本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0072】

【実施例】以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

効果増強作用の試験例

実施例1

ヒト白血病HL-60細胞の分化誘導効果

核内レセプターRXR作動薬である9-シス-レチノイン酸(9CRA)への効果増強剤として、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド(化合物14)を用いた効果増強作用

方法

HL-60細胞(104cells/well)を96穴平底プレートにまき、本発明記載の効果増強剤と核内レセプター作動薬をそれぞれ単独、あるいはそれらの2剤を同時に添加して、72時間培養した。このプレートにNBT溶液(1mg/ml NBT, 0.8mg/ml, PMA/PBS(-))を50ml/well加え、2時間培養後、上清を吸引し各well上でPBS(-)に細胞を浮遊させ、顕微鏡下で血球計算板を用い

て、細胞数を計測した。全細胞数に対する青染した細胞数の割合をNBT還元能として算出し、分化誘導効果とした(日本生化学会編、新化学実験講座1992年版、9、13章—2、256~258ページの方法を改良)。

【0073】

【表5】

化合物14の濃度 (nM)	9CRAの濃度 (nM)	NBT positive cells (%)
0	0	0.6
0	1	1.2
0	3	25.4
30	0	2.5
30	1	18.5
30	3	54.3
100	0	55.6
100	1	70.4
100	3	70.9

#### 【0074】実施例2

ヒト白血病HL-60細胞の分化誘導効果  
核内レセプターRXR作動薬であるLGD1069への効果増強剤として、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド(化合物14)を用いた効果増

強作用

方法

実施例1と同様の方法で実験を行い、以下の結果を得た。

【0075】

【表6】

化合物14の濃度 (nM)	LGD1069の濃度 (nM)	NBT positive cells (%)
0	0	0.6
0	30	1.8
0	100	25.4
30	0	2.5
30	30	42.3
30	100	60.8
100	0	55.6
100	30	81.0
100	100	76.5

#### 【0076】実施例3

核内レセプターPPAR $\gamma$  作動薬 pioglitazoneへの効果増強剤として、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド(化合物14)を用いた効果増強作用方法

細胞増殖抑制作用における併用効果(軟寒天コロニー形成)

各濃度の薬物および培地(10% FCS, RPMI1640)を含む0.5% agarを12穴平底プレートに0.5ml/wellずつ敷き、完全に固まった後、同濃度の薬物および培地を含む0.3% agarに浮遊させたヒト大腸癌細胞HT-29を1,000cells/0.5ml/wellずつ播き、10日間培養した。各wellに7.5mg/ml 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)によりコロニーを染色し、実体顕微鏡下で全コロニー数をカウントした。薬液未処置でのコロニー数に対する比(%)を増殖率として算出した。実験結果を図1[図1]に示した。

実施例4

核内レセプタPPAR $\gamma$  作動薬 pioglitazoneへの効果増強剤として、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド( )を用いたin vivo 効果増強作用方法

雌性ヌードマウスBalb/c-nu/nu体側部皮下にヒト大腸癌株HT-29を4 x 10<sup>6</sup> 個ずつ移植し、10日後、腫瘍の生着を確認し、薬物の投与を開始した。化合物14は、0.5% methylcellulose、pioglitazoneは0.5% carboxymethyl celluloseに懸濁させ、1日1回(5days/week x 4weeks)経口投与した。週1回、腫瘍系を測定し、腫瘍体積を次式 腫瘍体積=長径 x (短径)<sup>2</sup> x 1/2により算出した。実験結果を図2[図2]に示した。

【0077】

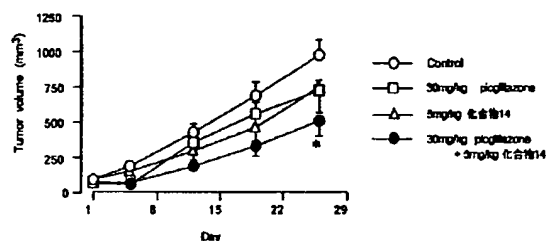
【発明の効果】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、核内受容体に作用する薬剤として、または核内受容体に作用する薬剤の効果増強剤として有用である。特に、レチノイン酸レセプタ作動薬やPPAR $\gamma$  作動薬の効果を増強し、様々な疾患の治

療薬、特に癌の治療薬として非常に有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】PPAR $\gamma$  作動薬pioglitazoneに対する効果増強剤として、化合物14を用い、軟寒天コロニー形成法により、ヒト大腸癌細胞HT-29増殖抑制についての効果増強

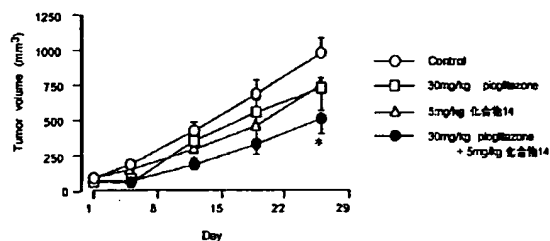
【図1】



作用を示した図である。

【図2】PPAR $\gamma$  作動薬 pioglitazoneに対する効果増強剤として、化合物14を用い、雌性ヌードマウスに移植した、ヒト大腸癌株HT-29増殖抑制についての効果増強作用を示した図である。

【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

識別記号

F I

ターマコード (参考)

A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/4402

31/47

31/47

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

43/00

43/00

// C 0 7 D 213/30

C 0 7 D 213/30

213/65

213/65

213/75

213/75

215/48

215/48

491/048

491/048

(72) 発明者 中西 理

F ターム (参考) 4C031 MA10

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA39  
BB17 CA02 CA03 CA16 CA18

(72) 発明者 齋藤 明子

CA42 CA43 CB11 DA01 DA42  
DB02

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

4C086 AA01 AA02 BC17 BC29 CB22  
MA01 MA04 NA05 NA14 ZB21  
ZB26 ZC20 ZC75

4C206 AA01 AA02 CA10 MA01 MA04  
NA05 NA14 ZB21 ZB26 ZC20  
ZC75

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**